



295651

23ENE

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

.....
PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "UN PROCEDIMIENTO

PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMPUESTO ANTIBAC-

TERIAL".

a favor de

BRISTOL-MYERS COMPANY

domiciliado en Thompson Road, East Syracuse, New

York, EE.UU.

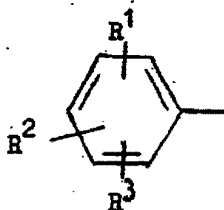
PRIORIDAD : de la solicitud de patente estadouni-
dense nº 253.995 del 25 de Enero de -
1.963.-

29565



donde R es un miembro perteneciente al grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, indolilalquilo, naftilo, bencilo, furilo, y radicales de la fórmula

(II)



donde R¹, R², y R³ representan cada uno un miembro perteneciente al grupo consistente en hidrógeno, nitro, dialquilo(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alquilo(inferior), alcoxi(inferior), sulfamilo, cloro, yodo, bromo, fluoro, trifluorometilo, alquiltio(inferior), alquilo(inferior)sulfonilo, carboalcoxi(inferior), bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo, y las sales de dichas penicilinas, con (B) un compuesto carbonílico perteneciente al grupo consistente en un aldehído, ciclopentanona, ciclohexanona y metilalquilo(inferior)cetonas, a un valor pH situado entre 5,5 y 9,5 aproximadamente.

El término "alquilo(inferior)" según se utiliza en la presente significa radicales de hidrocarburo alifáticos de cadena tanto recta como ramificada, que poseen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo, etc. De modo similar, cuando se emplea el término "(inferior)" como parte de la descripción de otro grupo tal como "alcoxi(inferior)" se refiere a la porción de alquilo de dicho grupo, que, por consiguiente, será igual que se ha descrito más arriba con respecto al "alquilo(inferior)".

Las α -aminopenicilinas que pueden utilizarse en la práctica de este invento pueden prepararse mediante una diversidad de métodos ya conocidos suficientemente por los técnicos del ramo. Son ejemplos de α -aminopenicilinas los siguientes:



295651

23ENE

- aminometilopenicilina,
- α -aminopentilopenicilina,
- α -aminopropilopenicilina,
- α -aminoetilopenicilina,
- 5 α -aminoisobutilopenicilina,
- α -amino-n-butylopenicilina,
- α -amino- α -metilobutilopenicilina,
- α -amino- β -metilobutilopenicilina,
- α -aminononilopenicilina,
- 10 α -aminoundecilopenicilina,
- α -aminoheptadecilopenicilina,
- α -aminociclohexilometilopenicilina,
- α -amino- β -feniloetilopenicilina,
- α -amino- β -3-indolilopenicilina,
- 15 α -amino-1-naftilometilopenicilina,
- α -amino-2-furilometilopenicilina,
- α -tienilo- α -aminometilopenicilina,
- α -amino-p-clorobencilopenicilina,
- α -amino-p-metoxibencilopenicilina,
- 20 α -amino-4-dietiloaminobencilopenicilina,
- α -amino-4-trifluorometilobencilopenicilina,
- α -amino-2,4-dibromobencilopenicilina,
- α -amino-2-nitrobencilopenicilina,
- α -amino-3-metilobencilopenicilina,
- 25 α -amino-4-sulfamilobencilopenicilina,
- α -amino-2-yodobencilopenicilina,
- α -amino-4-t-butilobencilopenicilina, y
- α -amino-2-acetamidobencilopenicilina.

30 En la realización preferente de este invento, la α -aminopenicilina es α -aminobencilopenicilina o una α -amino-sustituída-bencilo-

235651



23ENE 1940

penicilina.

Los compuestos carbonílicos que pueden utilizarse en la práctica de este invento son aquellos compuestos que poseen la fórmula $R^4-C(=O)-R^5$, donde R^4 puede ser hidrógeno o metilo. Cuando R^4 es metilo, R^5 puede ser alquilo (inferior) y cuando R^4 es hidrógeno, R^5 puede ser cualquier grupo que pueda unirse al grupo carbonílico de un aldehído, tal como, por ejemplo, arilo, arilalquilo, alquilo, etc. Los grupos R^4 y R^5 tomados en conjunto pueden ser un radical de alquileo que contengan 4 ó 5 átomos de carbono, tal como ciclohexanona y ciclohexanona. Son ejemplos de compuestos carbonílicos adecuados: acetona, ciclo
10 pentanona, ciclohexanona, metilo-etilo-cetona, metilo-butilo-cetona, metilo-pentilo-cetona, formaldehído, acetaldehído, cloral, glioxal, propionaldehído, butiraldehído, valeraldehído, isovaleraldehído, furfural, acroleína-fenilacetaldehído, β -tolualdehído, α -tolualdehído,
15 dimetilobenzaldehído, naftaldehído, malonaldehído, succinaldehído, tereftaldehído, propargilaldehído, β -cloropropionaldehído, p-clorobenzaldehído, p-trifluorometilobenzaldehído, o-metoxibenzaldehído, y 3,4-dimetoxibenzaldehído.

Al efectuarse la reacción de (A) la mencionada α -aminopenicilina y (B) el mencionado compuesto carbonílico, las proporciones de cada reactante no son críticas. Así pues, se producirá cierta reacción cualesquiera que sean las proporciones de los reactantes. Es preferible, no obstante, para obtener resultados máximos, utilizar un exceso de un mol en el compuesto carbonílico. Pueden emplearse grandes
25 excesos molares del compuesto carbonílico y el compuesto carbonílico puede comprender el medio de reacción así como un reactante, si es un líquido a la temperatura de reacción. Si el compuesto carbonílico es un sólido a la temperatura de reacción, ésta puede realizarse en un solvente inerte tal como cloruro de metileno. El medio de reacción puede ser anhidroso o acuoso. La reacción de la α -aminopenicilina y
30

295651



el compuesto carbonílico es una reacción de equilibrio durante la cual se separa el agua. Por consiguiente, es preferible que no exista en el medio de reacción una cantidad de agua en mayoría.

5 El valor pH de la mezcla de reacción durante la formación de los nuevos derivados de penicilina será de aproximadamente 5,5 a 9,5 y, de preferencia, de 7,5 a 9,0 aproximadamente. Puede ajustarse el valor pH dentro de este margen, si es necesario, mediante la adición de una materia alcalina, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, hidróxido amónico, carbonato amónico, aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina) —
10 etc.

La temperatura durante la reacción no es crítica. Puede llevarse a efecto la reacción satisfactoriamente a la temperatura ambiente y puede activarse mediante calentamiento.

15 Una vez que se ha hecho reaccionar la α -aminopenicilina con el compuesto carbonílico, el producto resultante, en forma de sal, puede recuperarse por evaporación del medio de reacción líquido. Así, si el medio de reacción es un compuesto carbonílico líquido, tal como la acetona, el producto derivado de α -aminopenicilina, en forma de sal, —
20 puede recuperarse extrayendo la acetona por evaporación.

En una forma preferente de esta invención, se obtiene el producto derivado por adición de agua al medio de reacción y rápido ajuste del valor pH de la mezcla a un grado de 1 a 3. Los derivados de penicilina de este invento son insolubles en agua a este valor pH y, por consiguiente, precipitan a partir de la mezcla acuosa. Como quiera —
25 que las α -aminopenicilinas per se son solubles en agua a un valor pH de 1 a 3, cualquier α -aminopenicilina permanece en solución si no ha reaccionado. Así pues, este procedimiento proporciona un medio excelente de aislar los compuestos objeto de este invento.

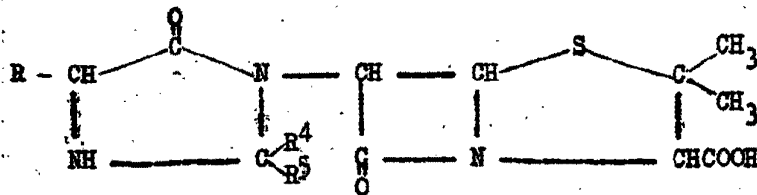
30 Los derivados de penicilina producidos conforme a la práctica

295651

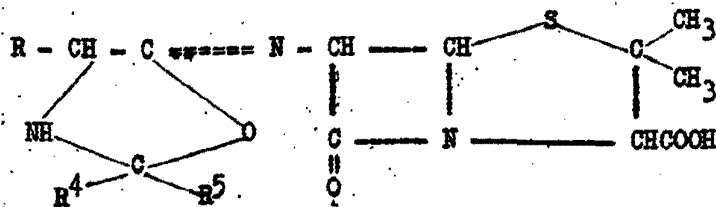


de este invento son mucho más insolubles en agua y más estables en un medio ácido que las correspondientes α -aminopenicilinas de las que derivan. Las estructuras exactas de estos compuestos no se conocen exactamente. Se cree que los productos poseen estructuras como las representadas por una de las siguientes fórmulas

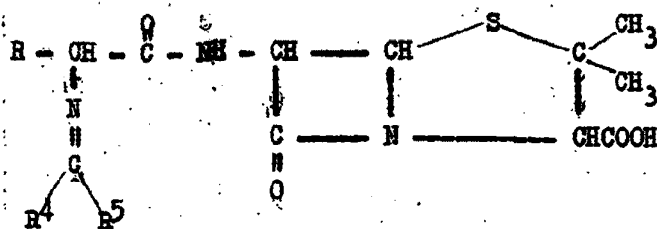
(III)



(IV)



(V)



donde R es tal como se ha definido más arriba, y donde R⁴ y R⁵ son los sustituyentes en el grupo carbonílico del compuesto carbonílico.

Incluidas también en el campo de este invento están las sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables de estos nuevos derivados de penicilina. Estas sales comprenden, por ejemplo, (1) las sales ácidas carboxílicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables, tales como las sales sódicas, potásicas, cálcicas, alumínicas y amónicas, y las sales amónicas no tóxicas sustituidas con una amina perteneciente al grupo consistente en trialquilaminas, procaína, dibencilamina, N-bencilo- β -feniloetilamina, 1-efenamina, N,N'-dimencilotileno-diamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietiletilenodiamina, N-alkilo(inferior)piperidina, tal como N-etilopiperidina, y otras aminas que se han

295651



utilizado para formar sales de bencilpenicilina; y (2) las sales de adición ácidas no tóxicas farmacéuticamente aceptables (las sales aminas) tales como (a) las sales de adición ácidas minerales tales como - de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, sulfamato, sulfonato, fosfato, etc., y (b) las sales de adición ácidas orgánicas tales como maleato, acetato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, fumarato, malato, mandelato, ascorbato, β -naftaleno-sulfonato, tolueno sulfonato y similares. También se incluyen los ésteres o amidas fácilmente hidrolizados de tales ácidos que puedan convertirse en la forma de ácido libre por hidrólisis química o enzimática.

Cuando los nuevos compuestos objeto de este invento se obtienen por la reacción de la acetona y una α -aminobencilpenicilina (es decir, cuando en la mencionada fórmula R existe fenilo, y R^4 y R^5 son ambos metilo), el producto se considera posee una estructura correspondiente a la Fórmula IV arriba indicada. Ha de quedar bien entendido, sin embargo, que la presente invención no está limitada en modo alguno a estas estructuras propuestas.

El derivado de acetona- α -aminobencilpenicilina puede prepararse mejor mediante mezcla de la sal sódica de α -aminobencilpenicilina con acetona a 24 - 35° C. hasta que se produce una solución (1 - 5 horas). Se concentra la solución de acetona in vacuo hasta aproximadamente 1/4 del volumen de la misma y se le añade a un gran volumen de agua fría. Se ajusta el valor pH a aproximadamente 2 - 3 y precipita un sólido blanco definitivamente cristalino. Las placas rectangulares funden a unos 180 - 190° C. con descomposición (varía ligeramente según sea el contenido de agua) y son solubles en metanol y dimetilofor-
manida, ligeramente solubles en acetona, e insolubles en agua y en la mayor parte de los solventes orgánicos. El espectro infrarrojo del producto contiene bandas de absorción a 5,6 μ (β -lactama), 5,8 - 5,9 - (doble enlace carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno), y a 8,0 μ (unión -

29565



química por éter). Según el análisis elemental y las determinaciones de Karl Fischer sobre una muestra purificada, este compuesto presenta la fórmula empírica $C_{19}H_{23}N_3O_4S$. Calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_4S$: C, 58,6; H, 5,94; M.W., 389.

Hallado: C, 58,8; h, 6,25; M.W. 389, 393. La rotación específica en un valor pH 7,0 compensador es de $+266^\circ$, y el punto isoelectrico, determinado por electroforesis, es de 2,5. No reacciona con reactivo 2,4-dinitrofenilo-hidrazina en ácido sulfúrico alcohólico acuoso, a temperatura ambiente. Pruebas yodométricas han dado resultados de 700 - 800 mcg./mg. y las pruebas biológicas están en el orden de 900 - 1000 mcg./mg. en relación con la α -aminobencilopenicilina a la que se ha asignado una actividad arbitraria de 1000 mcg./mg.

Los ejemplos que siguen ilustrarán las mejores modalidades consideradas para la puesta en práctica de este invento:

Ejemplo 1

Se disuelve α -aminobencilopenicilina (8,4 g.; 0,023 mol) en una mezcla de agua (100 ml) y acetona (400 ml) a un valor pH de 8,8 y a la temperatura ambiente. Se agita después esta solución a $36^\circ C$. durante 2 horas, en cuyo espacio de tiempo el valor pH desciende a 7,9. Se ajusta el valor pH de la solución a 7,0 y se extrae la acetona in vacuo. La solución amarillo pálido resultante (100 ml) es extraída con éter. Permanece el color amarillo. Se filtra la capa acuosa, que posee un valor pH de 8,0. Se acidifica entonces el filtrado por adición de HCl. Aparece un sólido cristalino color crema que se separa a un valor pH 4,5. Este precipitado es aún insoluble a un valor pH de 1,0. Se ajusta entonces el valor pH a 2,0 y se enfría la mezcla durante 1 hora aproximadamente, filtrándose después. Se lava el precipitado cristalino con agua fría y se seca. El producto (1,4 g.) muestra contener la estructura β -lactama según se comprueba por análisis infrarrojo, para fundir a $189,2 - 191,0^\circ C$., con descomposición, siendo soluble en un compensador de valor pH 6,9, en alcohol --

295651



metílico y en dimetiloformamida y sólo ligeramente soluble en acetona. El producto (el derivado acetónico de α -aminobencilopenicilina) se determina por bioensayo que posee una actividad de 920 mcg./mg. versus α -aminobencilopenicilina. Inhibe el Staph. aureus Smith en concentraciones de 0,001 por cien en peso.

Ejemplo 2

La sal sódica de α -aminobencilopenicilina (3,9 g.; 0,01 mol) se mezcla con 200 ml. de acetona durante 21 horas a la temperatura ambiente. Después de 16 horas, resulta una solución turbida. Se añade a continuación agua (50 ml.) y se extrae la acetona in vacuo. Se filtra la solución acuosa amarilla resultante y se acidifica el filtrado con 20% HCl. A un valor pH de 4,0 empieza a separarse un sólido amorfo que cristaliza al raspar. Se agita la pasta en frío, a un valor pH de 2,9 - 3,0 durante 1 hora y 3/4. Se filtra, se lava el producto con agua fría y se seca. El producto, el derivado acetónico de α -aminobencilopenicilina (1,4 g.) funde a 183,1-185,0° C. con descomposición y se ha hallado por bioensayo que posee una actividad de 960 mcg./mg. y contiene la estructura β -lactama según muestra el análisis infrarrojo. Inhibe el Staph. aureus Smith a una concentración de 0,05 mcg./ml., el Diplococcus pneumoniae a una concentración de 0,025 mcg./ml., y el Salmonella enteritidis a una concentración de 0,4 mcg./ml., y en inyección intramuscular en los ratones, muestra versus Staph. aureus Smith un CD_{50} de 3,8 mg./kg.

Ejemplo 3

La sal sódica de α -aminobencilopenicilina (58,4 g.; 0,15 mol) se mezcla a 35-40° C. durante 19 horas en 750 ml. de acetona. El color amarillo de la mezcla pastosa se muestra ligeramente fluorescente. La composición se diluye con 250 ml. de agua y se extrae la acetona in vacuo. La porción acuosa amarilla restante (750 ml.) se filtra, y se ajusta el valor pH de 8,5 a 3,0. Durante el ajuste del valor pH,-

295651



empieza a formarse un sólido cristalino blanco. Se diluye después la mezcla hasta un volumen de 800 ml. con agua. La mezcla pastosa resultante se enfría en un baño helado y se agita durante 1,0 hora. Se filtra a continuación y el precipitado que se recupera se lava y se seca en un horno de vacío a 50° C. El producto (16,5 g.) se funde a los 184,0-189,0° C. con descomposición. Este producto se disuelve en 150 ml. de agua a un valor pH de 8,0, se filtra la solución y se ajusta el valor pH del filtrado a 3,0 mediante adición de 70% HCl. Se separa entonces un sólido cristalino que se mezcla en forma de pasta con agua fría, se filtra, se lava y se seca. El producto, que es el producto de condensación de acetona con α -aminobencilopenicilina, (8,3 g.) tiene un punto de fusión de 184,7-186,0° C. con descomposición. Análisis para $C_{19}H_{23}N_3O_5 \cdot 1/2 H_2O$: Hallado: C, 57,2, 57,4; H, 5,80, 5,96; Calculado: C, 57,4%; H, 6,08%. El producto inhibe el Staph. aureus Smith a una concentración de 0,1 mcg./ml. El compuesto retuvo aproximadamente el 50% de su actividad después de 24 horas en un medio acuoso a un valor pH de 1,0. En contraste, la α -aminobencilopenicilina conservó solamente el 10% de su actividad bajo las mismas condiciones.

Ejemplo 4

La sal sódica de α -aminobencilopenicilina (8,1 g.; 0,0208 mol) se mezcla en 160 ml. de isobutiraldehído. La solución resultante se agita durante 22 horas. A continuación, se añaden 100 ml. de agua a la solución amarilla. Se forman así dos capas. Se concentra a continuación la mezcla in vacuo hasta un volumen de 100 ml. Se añaden otras 40 ml. de agua y se concentra nuevamente el volumen hasta 100 ml. El pequeño volumen de aceite amarillo que se ha formado permanece en el fondo del frasco. Se filtra después la mezcla para separar el aceite y el filtrado acuoso amarillo es ajustado de un valor pH de 5,0 a 3,0. Se separa un sólido de color crema semi-cristalino que se mantiene en estado pastoso, en frío, durante algunos minutos, después de

29565



lo cual se filtra, se lava y se seca. El producto (1,4 g.) muestra --
poseer un punto de fusión de 162,5 - 175,5° C. con descomposición. Es-
te producto se disuelve a continuación en unos 15 ml. de agua, a un va-
lor pH de 8,0 y el valor pH de la solución se reajusta a 3,0. Se se-
para un sólido semicristalino de color crema. Se agita la mezcla en -
frío durante algunos minutos, se filtra, se lava y se seca. El pro-
ducto, los derivados isobutiraldehídicos de α -aminobencilpenicilina -
(0,6 g.) se determina posee un punto de fusión de 169,5 - 172,5° C. --
con descomposición. Se halló por bioensayo que poseía una actividad -
de 175 mcg./mg. versus α -aminobencilpenicilina y que contenía la es-
tructura β -lactama según mostró el análisis infrarrojo. El producto,
el producto de condensación de α -aminobencilpenicilina con isobutir-
aldehído, tiene una fórmula empírica de $C_{20}H_{25}N_3O_4S \cdot H_2O$. Análisis -
para esta fórmula: Calculado: C, 57,1; H, 6,45; N, 9,98; S, 7,61; H_2O ,
4,3. Hallado: C, 57,3; H, 6,12; N, 10,37; S, 7,57; H_2O , 3,8. El pro-
ducto inhibe el Staph. aureus Smith a una concentración de 0,001% en -
peso.

Ejemplo 5

Se prepara una mezcla de α -aminobencilpenicilina (36,7 g.; -
0,1 mol) en 600 ml. de cloruro de metileno y 25 ml. de trietiloamina,
con lo que se forma la sal de trietilamina de α -aminobencilpenicilina.
Se añade a esta mezcla pastosa benzaldehído destilado (10,6 g.; 10,1 -
ml.; 0,1 mol). La mezcla se hace más espesa y después de 18 1/2 horas
resulta una solución completa. Esta solución se filtra y se concentra
in vacuo hasta conseguirse una goma amarilla que es soluble en agua. -
La goma se disuelve en 2 litros de agua fría y se ajusta el valor pH a
2,9 para formar un precipitado. Este precipitado se recoge, y se di-
suelve en agua a un valor pH de 6,5. Se extrae esta solución acuosa -
con éter y se ajusta el valor pH de la solución acuosa a 3,0 con lo --
que se forma un precipitado sólido cristalino. Se recoge el precipita

295651



do por filtración, se lava con agua y se seca. El producto, que es el derivado benzaldehídico de α -aminobencilopenicilina, (4,2 g.) muestra tener un punto de fusión de 168,3 - 171,6° C. con descomposición y se determina por bioensayo que posee una actividad de 340 mcg./mg. versus α -aminobencilopenicilina. Inhibe al Staph. aureus Smith a concentraciones de 0,001% en peso. Análisis para $C_{23}H_{23}N_3O_4S \cdot 1/2 H_2O$ (peso molecular 446,5): Calculado: C, 61,8; H, 5,41; H_2O , 2,0. Hallado: C, 61,4; H, 5,50; H_2O , 1,4.

Ejemplo 6

Se mezcla la sal sódica de α -aminobencilopenicilina (37,1 g. 0,1 mol) en 600 ml. de cloruro de metileno. A continuación, se añaden 10,4 ml. de ciclohexanona (0,1 mol) en una porción. Después se añaden 80 mililitros adicionales de ciclohexanona en porciones incrementales, por un período de 24 horas y media. Se añade la mezcla pastosa amarilla a 2 litros de agua fría. Se agita esta mezcla, se filtra, y la emulsión filtrada se quiebra por centrifugación. La capa acuosa se ajusta a un valor pH de 2,5 y el sólido cristalino que así se forma se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. El producto (3,2 g.) se determina posee un punto de fusión de 185,4 - 187,1° C. con descomposición. El producto, derivado de ciclohexanona, de α -aminobencilopenicilina, muestra por bioensayo poseer una actividad de 440 mcg./mg. e inhibe el Staph. aureus Smith a concentraciones de 0,001% en peso.

Ejemplo 7

Se prepara diazometano mediante adición a gotas de una solución de hidróxido potásico acuosa al 50% (6 ml.) hasta llegar a una mezcla pastosa, fría, agitada, de N-nitroso-N-metilourea (3,1 g.; 0,03 mol) en 60 ml. de éter. La solución amarilla resultante es decantada en una mezcla pastosa fría del producto de reacción de acetona y α -aminobencilopenicilina (que se obtiene por el procedimiento del Ejemplo 3)



2353

PATENT

(3,9 g.; 0,01 mol) en 160 ml. de éter y 40 ml. de metilo-alcohol. La reacción es instantánea y va acompañada por la evolución de gas N_2 . Resulta una solución completa. Aproximadamente la mitad de la solución de éter con diazometano se añade antes de que persista un color amarillo permanente en el recipiente de reacción. La mayor parte de este color amarillo queda destruido por la adición de ácido acético y la solución resultante se seca con Na_2SO_4 . Se concentra después el filtrado in vacuo hasta llegar a una goma amarilla clara que pesa 3,7 g. Se cristaliza la misma dos veces a partir de una mezcla de tetracloruro de carbono y Skellysolve B para dar un producto sólido blanco cristalino (0,2 g.) que es soluble en solventes orgánicos y funde a $101,5 - 102,0^\circ C.$ (corregido). Su espectro infrarrojo indicó que contiene un grupo de β -lactama. El producto es el ester metílico del derivado de acetona- α -aminobencilopenicilina y tiene la fórmula empírica de $C_{20}H_{25}O_4N_3S$. Análisis calculado para $C_{20}H_{25}O_4N_3S$: C, 59,54; H, 6,25; N, 10,42; S, 7,92; peso molecular: 403,4. Hallado: C, 59,00; H, 6,03; N, 10,47; S, 8,05; peso molecular: 402.

Ejemplo 8

A 100 gm. de α -aminobencilopenicilina mezclados en 2500 ml. de acetona, se le añaden 200 ml. de una solución de metilo-isobutylacetona de etilohexanoato potásico (solución 22%) y se calienta la mezcla hasta $45^\circ C.$, disolviéndose el ácido. Después de agitarse la mezcla durante una hora a 40° hasta $45^\circ C.$, el producto empieza a cristalizar. Se continúa la agitación durante 4 horas a $45^\circ C.$, después de las cuales el producto, la sal potásica del derivado metilo-isobutylacetónico de α -aminobencilopenicilina, se recoge por filtración, se lava con 500 ml. de acetona seca, se seca durante 17 horas a $40^\circ C.$ y muestra pesar 70,0 gms. Inhibe al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,001% en peso.

Ejemplo 9

295



Se mezcla trihidrato de α -aminobencilpenicilina (270 gm.) con 1350 ml. de acetona. Se añade a esta mezcla pastosa trietilamina (189 ml.) calentándose a continuación la referida mezcla hasta 40° C., con lo que se disuelve el ácido. Se agita la solución durante 5 horas a 40 - 45° C., se pasa por un filtro para su refinamiento y después se vierte lentamente en 1500 ml. de agua a 5° C., manteniéndose el valor pH del agua a 2,5 por adición intermitente de ácido hidrocórico 6 N. Después de la adición de toda la solución rica en acetona al agua helada, la mezcla pastosa resultante (que contiene un precipitado cristalino) se agita durante 1 hora en un baño helado. El producto, el derivado acetónico de α -aminobencilpenicilina, se recoge a continuación por filtración, se lava con 500 ml. de agua fría, se seca durante 17 horas a 40° C., y muestra pesar 127,4 gms. e inhibir el Staph. aureus Smith a una concentración de 0,001% en peso.

Ejemplo 10

Se mezclan sesenta gms. del producto del Ejemplo 9 arriba indicado en 1200 ml. de agua a 20° C. Se añade a la mezcla pastosa resultante 300 ml. de una solución acuosa al 40% de ácido β -naftaleno sulfónico. Se agita la mezcla 4 horas a la temperatura ambiente, tras de lo cual el producto, la sal ácida β -naftaleno-sulfónica del derivado acetónico de α -aminobencilpenicilina, cristaliza en la solución en forma de largas agujas, se recoge por filtración, se lava con 1200 ml. de agua fría, se seca durante 20 horas a 40° C. y se halla que pesa 76,5 gms. Inhibe al Staph. aureus Smith a una concentración de 0,001% en peso.

Ejemplo 11

Parte A: Se mezclan trescientos gms. de trihidrato de α -aminobencilpenicilina en 1500 ml. de acetona. Se añade trietilamina (210 ml.) a la mezcla, que se calienta a continuación y se mantiene a 30° C. durante 20 horas. Se refina a continuación la solución con --



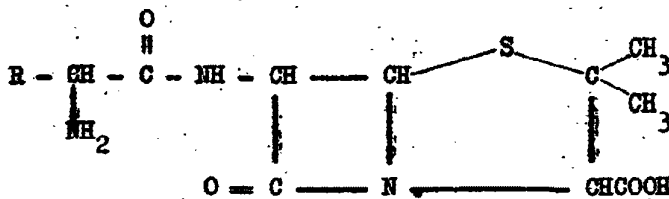
ayuda de un filtro y se lava el filtrado con 200 ml. de acetona. La mezcla del filtrado y la acetona se añade lentamente a continuación a 1500 ml. de agua helada mantenida a un valor pH 2,5 por adición intermitente de ácido hidroclicrico 6 N. Se agita la solución resultante durante 2 horas a 0 - 10° C., mientras se produce la cristalización del derivado acetónico de α-aminobencilopenicilina. Se recoge el producto cristalino por filtración, se lava en filtro con 600 ml. de agua helada, se seca, y muestra un peso de 134,0 gms.

Parte B: Se mezclan 120 gms. del producto de la Parte A arriba citada con 2200 ml. de agua, a 15° C. Se agita la mezcla pastosa mientras se añaden 200 ml. de ácido hidroclicrico concentrado y se disuelve el sólido. Se agita la solución citada fuertemente acídica durante 4 horas a 27° C., durante cuyo tiempo se produce la cristalización. El producto cristalino, la sal ácida hidroclicrica del derivado acetónico de α-aminobencilopenicilina, se recoge por filtración, se lava a continuación rápidamente en el filtro con 200 ml. de agua helada y algunas porciones de acetona seca, se seca durante 18 horas a 40° C. y muestra pesar 75 gms. El producto inhibe el Staph. aureus Smith a una concentración de 0,001% en peso.

En resumen: La Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

- REIVINDICACIONES -

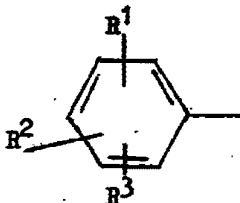
1. Un procedimiento para la preparación de un nuevo compuesto antibacterial caracterizado en el hecho de que una α-aminobencilopenicilina perteneciente al grupo consistente en los ácidos que poseen la fórmula



295



donde R es un elemento perteneciente al grupo consistente en hidrógeno alquilo, cicloalquilo, indolilalquilo, naftilo, bencilo, furilo y radicales que poseen la fórmula



donde R¹, R² y R³ representa cada uno un miembro perteneciente al grupo consistente en hidrógeno, nitro, dialquilo(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alquilo(inferior), alcoxi(inferior), sulfamilo, cloro, yodo, bromo, fluoro, trifluorometilo, alquiltio(inferior), alquilo(inferior)sulfonilo, carboalcoxi(inferior), bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo y ciclopentilo; y las sales de dichas penicilinas, se hace reaccionar con un compuesto carbonílico perteneciente al grupo consistente en un aldehído, ciclohexanona, ciclohexanona y metilalquilo(inferior)cetonas, a un valor pH situado entre 5,5 y 9,5 aproximadamente; y en la subsiguiente recuperación del producto de reacción, o sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables, de la mezcla de reacción.

2. Un procedimiento según reivindicación 1, caracterizado en el hecho de que el valor pH se halla entre 7,5 y 9,0.

3. Un procedimiento según reivindicaciones 1 - 2, caracterizado en el hecho de que el producto de la reacción se recupera por adición de agua a la mezcla de reacción, ajustándose inmediatamente el valor pH de la mezcla a un grado de 1 a 3, y recuperándose el producto precipitado resultante.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado en el hecho de que la α -aminopenicilina es α -aminobencilopenicilina.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones

29565



1 - 4, caracterizado en el hecho de que el compuesto carbonílico es acetona.

5 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado en el hecho de que el compuesto carbonílico es isobutiraldehído.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado en el hecho de que el compuesto carbonílico es benzaldehído.

10 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado en el hecho de que el compuesto carbonílico es ciclohexanona.

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado en el hecho de que el compuesto carbonílico es metilo-isobutilo-cetona.

15 10. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMPUESTO ANTIBACTERIAL".

20 Todo conforme se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de dieciocho páginas escritas a máquina.

Madrid, 23 de Enero de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.P.

25

30